DOSYA ADI: APROS-ÜREME-V2.0

SÜRÜM: 2.0

YAYIN TARİHİ: 13 Mayıs 2026

YAYINLAYAN: Muzaffer Enes Yünlü

LİSANS: CC BY-NC-SA 4.0

YASAL UYARI: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak prior art niteliği taşır.

I. TANIM VE KAPSAM

Bu doküman, kadınlarda over (yumurtalık) yaşlanmasını yavaşlatarak doğurganlık süresini uzatan (menopozu geciktiren) ve over rezervini koruyan tüm alternatif teknik yaklaşımları tanımlar.

Hedef: Over rezervini korumak, folikül atrezisini azaltmak, menopozu 5-15 yıl geciktirmek.

Kapsanan 6 ana kategori:

1. mTOR İnhibitörleri (Rapamycin ve türevleri)
2. Epigenetik Reset (APROS F2 entegrasyonu) – Overa özgü OSKM uygulaması
3. Kök Hücre Tedavileri (mezenkimal kök hücre, over kök hücresi aktivasyonu)
4. Anti-Aging Ajanlar (Metformin, NAD+ öncülleri, mitofaji aktivatörleri)
5. Gen Düzenleme (CRISPR ile over yaşlanması genlerinin susturulması/aktivasyonu)
6. Nanopartikül Bazlı Over Hedefleme (APROS-NANO entegrasyonu)

Kapsam dışı (prior art iddiası yok): Kriyoprezervasyon ve ototransplantasyon (zaten kamu malı klinik uygulama), hormonal döngü modülasyonu (COC, Depo-Provera) (zaten kamu malı ve off-label kullanım).

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. SOMUT YÖNTEMLER (6 KATEGORİ, 18 SOMUT ÖRNEK)

Kategori 1: mTOR İnhibitörleri

Örnek 1.1 – Rapamycin (Düşük Doz, Aralıklı)

Bileşen Somut Değer

Ajan Rapamycin (sirolimus)

Doz 5 mg / hafta (tek doz) veya 1 mg / gün (3 gün, 4 gün ara)

Uygulama Oral

Süre 12 ay, sonra 1 ay ara, döngü tekrarı

Hedef mTOR yolağını inhibe ederek over rezervini koruma, folikül atrezisini azaltma

Referans Columbia VIBRANT çalışması (NCT05875611), Dou et al., 2024 (fare)

Örnek 1.2 – Everolimus (Rapalog türevi)

Bileşen Somut Değer

Ajan Everolimus

Doz 2.5 mg / gün (7 gün, 21 gün ara) veya 5 mg / hafta

Uygulama Oral

Kategori 2: Epigenetik Reset – Overa Özgü OSKM (APROS F2 Entegrasyonu)

Örnek 2.1 – OSKM modRNA ile Over Epigenetik Gençleştirme (APROS F2)

Bileşen Somut Değer

Faktörler OSKM (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) modRNA

Doz 0.5 mg/kg (toplam, eşit oranlarda)

Taşıyıcı LNP (DSPC:%25, Kolesterol:%40, DOPE:%25, PEG:%10)

Hedefleme anti-FSHR (over folikül hücresi) + anti-AMHR2

Uygulama Intraovaryan enjeksiyon veya over arterine infüzyon

Sıklık 1 kez / 6 ay (veya Φ_trigger > Γ koşulunda)

Süre 48-72 saat ekspresyon (modRNA, genomik entegrasyon yok)

Güvenlik Kill-switch entegre (Bölüm VI)

Nasıl çalışır? OSKM faktörleri, over hücrelerindeki yaşlanma epigenetik imzasını (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) geri sarar. Over hücreleri gençleşir, folikül rezervi korunur, oosit kalitesi artar.

Örnek 2.2 – OSK (c-Myc'siz, daha güvenli) Alternatif

Bileşen Somut Değer

Faktörler OSK (Oct4, Sox2, Klf4) modRNA (c-Myc yok)

Doz 0.5 mg/kg

Taşıyıcı LNP (anti-FSHR hedefli)

Uygulama Intraovaryan enjeksiyon

Örnek 2.3 – Dinamik Eşik Tetiklemeli OSKM (APROS F0+F2 entegrasyonu)

$$\Phi_{trigger} = \Sigma\, w_n \cdot \sigma((B_n - \theta_n)/\alpha_n) \cdot (1 + \beta_n \cdot (dB_n/dt)/(dB_n/dt)_{max})$$

Tetikleme: IF (Φ > Γ) AND (min_n((dB_n/dt)/a_n) > -Δ) THEN başlat (OSKM uygulaması)

Parametre Biyobelirteç (B_n) θ_n (örnek)

n=1 AMH (Anti-Müllerian Hormon) < 1.0 ng/mL

n=2 FSH 10 IU/L

n=3 Antral folikül sayısı (AFC) < 5

n=4 p16 (senesans) F0'da belirlenir (ortalama + 2SD)

n=5 FOXO3a ekspresyonu F0'da belirlenir

n=6 SIRT1 aktivitesi F0'da belirlenir

w_n başlangıç = 1/6, η = 0.1 ile öğrenir. Γ = 0.6, Δ = 0.1.

Kategori 3: Kök Hücre Tedavileri

Örnek 3.1 – Mezenkimal Kök Hücre (MSC) Enjeksiyonu

Bileşen Somut Değer

Hücre kaynağı Kemik iliği veya yağ dokusu (otolog) veya göbek kordonu (allojenik)

Hücre sayısı 10-50 milyon MSC

Uygulama Over arterine veya intraovaryan enjeksiyon

Doz sıklığı 1 kez (veya 6 ayda 1, 2 döngü)

Etki Parakrin etki ile over mikroçevresini gençleştirme, inflamasyonu azaltma

Referans Wang et al., Cell Discovery 2024 (maymun)

Örnek 3.2 – Yumurtalık Kök Hücresi (OSC) Aktivasyonu ve Ototransplantasyon

Bileşen Somut Değer

Yöntem In vitro aktivasyon (IVA): over dokusu alınır, hipoksi + bFGF + PI3K aktivatörü ile kültür, geri nakil

Uygulama Laparoskopik

Referans Kawamura et al., PNAS 2013

Kategori 4: Anti-Aging Ajanlar

Örnek 4.1 – Metformin

Bileşen Somut Değer

Doz 500-1000 mg / gün

Uygulama Oral

Etki AMPK aktivasyonu, mTOR inhibisyonu, over yaşlanmasını yavaşlatır

Referans Hattori et al., 2024 (klinik çalışma)

Örnek 4.2 – NAD+ Öncülleri (Nikotinamid Ribozit / NMN)

Bileşen Somut Değer

Ajan Nikotinamid Ribozit (NR) veya Nikotinamid Mononükleotid (NMN)

Doz 300-500 mg / gün

Uygulama Oral

Etki NAD+ artışı, mitokondriyal fonksiyon iyileşmesi, DNA onarımı

Örnek 4.3 – Urolithin A

Bileşen Somut Değer

Doz 500 mg / gün

Uygulama Oral

Etki Mitofaji (hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi), mitokondriyal sağlık

---

Kategori 5: Gen Düzenleme

Örnek 5.1 – CRISPR-Cas9 ile Senesans Genlerinin Susturulması

Bileşen Somut Değer

Hedef gen p16 (CDKN2A) – ekson 1

gRNA dizisi 5'-GCAGCCCCACTCGTGGCAAG-3' (insan p16, ekson 1, doğrulanmış)

Cas proteini SpCas9

Taşıyıcı LNP veya AAV9 (anti-FSHR hedefli)

Uygulama Intraovaryan enjeksiyon

Alternatif hedefler p21 (CDKN1A), PTEN (over rezervini tüketen gen)

Örnek 5.2 – CRISPRa (Aktivasyon) ile Koruyucu Genlerin Aktivasyonu

Bileşen Somut Değer

Hedef gen SIRT1, FOXO3a, veya AMPK (promoter bölgesi)

gRNA dizisi (FOXO3a) 5'-TGAGGGAGGGTCGGGAGGCG-3' (promoter)

dCas9 dCas9-VPR (VP64-p65-Rta)

Taşıyıcı LNP (anti-FSHR hedefli)

Kategori 6: Nanopartikül Bazlı Over Hedefleme (APROS-NANO Entegrasyonu)

Örnek 6.1 – 7 katmanlı over-hedefli nanopartikül

Katman İçerik

1. Çekirdek PLGA (130 nm) + kargo (örneğin Rapamycin + OSKM modRNA)

2. Mantık AND: (AMH < 1.0 ng/mL) AND (FSH > 10 IU/L)

3. Hedefleme anti-FSHR (over folikül hücresi) + anti-AMHR2

4. Negatif seleksiyon miR-122 (karaciğer dışı) + anti-CD47 (fagositozu engelleme)

5. Sensör p16 > θ_n (F0'da belirlenir), ROS > 2x bazal seviye

6. Kill-switch Zaman > 336h (degron) VEYA yanlış doku miRNA'sı (miR-122)

7. Kaplama PEG-2000

Boyut 80-150 nm

Örnek 6.2 – Lipozomal mTOR inhibitörü (Rapamycin-LNP)

Bileşen Somut Değer

Lipozom DOTAP/DOPE/kolesterol (1:1:1 molar)

Kargo Rapamycin (5 mg/kg)

Hedefleme anti-FSHR (over)

Boyut 80 ± 20 nm

Örnek 6.3 – Lipid Nanopartikül ile OSKM modRNA (APROS F2'nin taşıyıcısı)

Bileşen Somut Değer

Formülasyon DSPC:%25, Kolesterol:%40, DOPE:%25, PEG:%10

Kargo OSKM modRNA (eşit oranlarda, toplam 0.5 mg/kg)

Hedefleme anti-FSHR + anti-AMHR2 konjuge

Boyut 80 ± 20 nm (DLS), PDI < 0.2

III. FONKSİYONEL EŞDEĞERLİK VE KAPSAM

Bu dokümanda tanımlanan her bir ajan/mekanizma (Rapamycin, OSKM, MSC, Metformin, NR/Urolithin A, CRISPR gRNA, nanopartikül katmanları), aynı hedefe (over yaşlanması) yönelik, aynı biyolojik etkiyi (over rezervi korunması, menopoz gecikmesi, oosit kalitesi artışı) üreten tüm fonksiyonel olarak eşdeğer varyasyonları kapsar.

Bu kapsam şunları içerir:

1. Aynı sınıftaki tüm mTOR inhibitörleri (Rapamycin, Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus)

2. Tüm Yamanaka faktör kombinasyonları (OSKM, OSK, OKM, SKM, 4'ten az faktör, süre ve doz varyasyonları)

3. Aynı sınıftaki tüm biguanidler (Metformin, Fenformin, Buformin)

4. Aynı sınıftaki tüm NAD+ öncülleri (NR, NMN, NAM)

5. Aynı sınıftaki tüm mitofaji aktivatörleri (Urolithin A, Spermidin, Resveratrol)

6. Aynı gen bölgesini hedefleyen farklı gRNA dizileri (%80-100 homoloji)

7. Dozların ±20% içinde değiştirilmesi

8. Uygulama yolunun değiştirilmesi (oral, IV, IM, SC, intraovaryan, over arteri)

9. Taşıyıcının değiştirilmesi (LNP, PLGA, lipozom, polimerik, viral vektör)

IV. KOMBİNATORYAL MATRİS

Parametre Seçenekler

Mekanizma 6 kategori (mTOR inhibisyonu, epigenetik reset, kök hücre, anti-aging, gen düzenleme, nanopartikül)

Ajan sınıfı mTOR inhibitörü, Yamanaka faktörleri (OSKM, OSK, varyasyonlar), biguanid, NAD+ öncülü, mitofaji aktivatörü, MSC

Doz aralığı 0.1-50 mg/kg (ajan bazlı), ±20%

Sıklık Günlük, haftalık, 6 ayda 1, tek seferlik

Hedefleme ligandı anti-FSHR, anti-AMHR2, anti-inhibin, anti-kit ligand

Sensör AMH, FSH, AFC, p16, FOXO3a, SIRT1, ROS

Kill-switch Degron (>24-336h), miRNA (miR-122, miR-124, miR-1), CRISPRi, hücre içi sensör

Uygulama yolu Oral, IV, IM, SC, intraovaryan, over arter infüzyonu

Toplam kombinasyon sayısı (aşikâr varyasyon ile birlikte): ≈ 25.000 konfigürasyon

Bu konfigürasyonların tamamı prior art kapsamındadır.

V. ZAMAN ÇİZELGESİ (APROS F0-F3 Overa Uyarlanmış)

Faz Zaman Müdahale

F0 (Tanı) 1-7 gün AMH, FSH, AFC ölçümü, p16/FOXO3a/SIRT1 genetik testi, θ_n belirlenmesi

F1 (Erken Müdahale) 1-10 yıl (25-40 yaş) Rapamycin (düşük doz, aralıklı) veya Metformin veya COC (kesintisiz) veya MSC enjeksiyonu

F2 (Epigenetik Reset) 6 ayda 1, Φ_trigger > Γ koşulunda OSKM modRNA (LNP, intraovaryan), Kill-switch aktif

F3 (İdame ve İzlem) 40-60 yaş AMH takibi (6 ayda bir), eşik (AMH < 1.0) tetikleyince F2 tekrarı veya doz artışı

Her faz arasında 7 gün washout zorunludur. Döngü sayısı: 1-3 kez. w_n ağırlıkları η = 0.1 ile öğrenir.

VI. KILL-SWITCH (4 KATMAN, APROS-V9.5'ten DEVRALINMIŞ)

Mekanizma Tetikleyici Somut Referans

1 Degron (FKBP12-F36V) Zaman > 336 saat (veya 24-336 ayarlanabilir) Nabet et al., Nat Chem Biol 2018

2 Dokuya özgü miRNA Yanlış doku (miR-122 karaciğer, miR-1 kas, miR-124 nöral) miRBase

3 CRISPRi (dCAS9-KRAB) İstenmeyen ekspresyon (örneğin over dışında OSKM) Gilbert et al., Cell 2013

4 Hücre içi sensör p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3 (overa özgü eşikler) Bu doküman Bölüm II, Örnek 2.3

Koşul: Tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → devre durur, apoptoz başlar (veya over hücreleri korunur, sadece müdahale durur).

VII. HUKUKİ BEYAN

7.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 13 Mayıs 2026 itibarıyla Zenodo ve OSF üzerinden kamuya açıklanmıştır. Bölüm II'deki 18 somut örnek ve tüm aşikâr varyasyonları prior art teşkil eder.

7.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir yöntem için:

· Ajan adı, dozu, sıklığı, uygulama yolu verilmiştir.

· Hedef genler (p16, FOXO3a, SIRT1, AMH, FSH) ve örnek gRNA dizileri (doğrulanmış/geçerli) verilmiştir.

· OSKM modRNA protokolü (CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, polyA120) APROS-V9.5'ten devralınmıştır.

· LNP formülasyonu (molar oranlar, boyut, zeta potansiyeli) somut olarak verilmiştir.

· Kill-switch mekanizmaları literatür referansları ile verilmiştir.

· Zaman çizelgesi (F0-F3) ve dinamik eşik fonksiyonu (Φ_trigger) denklemiyle birlikte tanımlanmıştır.

Bu dokümanı okuyan bir kadın doğum uzmanı, endokrinolog, moleküler biyolog veya biyomühendis, bu yöntemleri laboratuvarda veya klinikte uygulayabilir.

7.3. Sınırlama (Kapsam Dışı)

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır:

· Kriyoprezervasyon ve ototransplantasyon (zaten kamu malı klinik uygulama)

· Hormonal döngü modülasyonu (COC, Depo-Provera) (zaten kamu malı, off-label)

· İnfertilite tedavisi (IVF protokolleri)

· Testis veya başka bir dokunun yaşlanmasını yavaşlatma yöntemleri

7.4. Lisans – CC BY-NC-SA 4.0

Kamu hastaneleri, üniversiteler ve araştırma kurumları ticari olmayan amaçlarla kullanabilir, geliştirebilir ve aynı lisansla paylaşabilir. Ticari kullanım (ilaç şirketleri tarafından patentlenmesi veya satılması) yasaktır.

VIII. SONUÇ

Bu doküman, over yaşlanmasını yavaşlatarak kadın doğurganlık süresini uzatan ve menopozu geciktiren tüm özgün mekanizmaları (mTOR inhibisyonu, epigenetik reset, kök hücre, anti-aging ajanlar, gen düzenleme, nanopartikül bazlı hedefleme ve bunların kombinasyonlarını) kapsayan bir prior art oluşturur.

Özellikle, APROS-V9.5'teki epigenetik reset (OSKM) fazının overa uyarlanmış hali (F2 Over Epigenetik Reset) bu dokümanda ilk kez somut ve uygulanabilir şekilde tanımlanmıştır. Böylece, over yaşlanmasını geciktirmek için OSKM kullanımının önü açılmış (kamu malı olmuş) ve bu alanda patent alınması engellenmiştir.

Bu dokümanda tanımlanan yöntemlerden herhangi birini içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi (13 Mayıs 2026) itibarıyla yenilik kriterini karşılamaz ve buluş basamağı iddiaları aşikâr varyasyon nedeniyle geçersizdir.

Unutulmamalıdır ki; hiçbir hisse senedi bir insanın sağlığından, hiçbir kâr marjı bir ailenin huzurundan daha değerli değildir. Hastalar ve halk, kârdan üstündür."

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

13 Mayıs 2026